

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 3 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 0 0 2 3 7  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 1 0 0 2 3 7 ]

出 願 人  
Applicant(s): 株式会社シード

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 21 MAY 2004

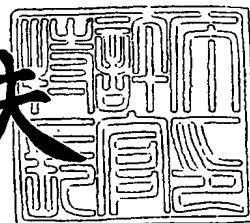
WIPO

PCT

2 0 0 4 年 4 月 3 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 D-17568

【提出日】 平成15年 4月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G02B 1/04

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 4 0 番 2 号 株式会社シード内

    【氏名】 内田 玲

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 4 0 番 2 号 株式会社シード内

    【氏名】 佐藤 隆郎

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 4 0 番 2 号 株式会社シード内

    【氏名】 宇野 憲治

【特許出願人】

    【識別番号】 000131245

    【氏名又は名称】 株式会社シード

【代理人】

    【識別番号】 100065385

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 山下 穰平

    【電話番号】 03-3431-1831

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 010700

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9712346

【プルーフの要否】

要

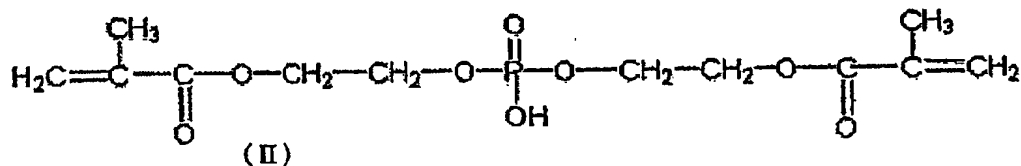
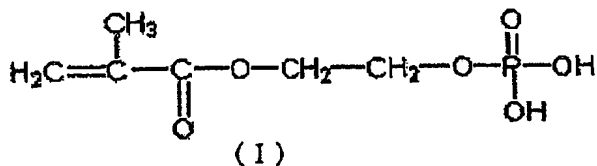
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イオン性眼用レンズ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 親水性モノマーと、リン酸基を有する下記構造式 (I) で示される単官能メタクリレートと、下記構造式 (II) で示される 2 官能メタクリレートとの共重合体からなることを特徴とするイオン性眼用レンズ。

【化 1】



【請求項 2】 前記構造式 (I)、(II) の化合物の合計添加量が、モノマー総量に対して 0.5～20 wt % であり、かつ構造式 (I) の化合物の添加量が構造式 (I)、(II) の化合物の合計添加量に対して 75～85 wt % であることを特徴とする請求項 1 記載のイオン性眼用レンズ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、イオン性眼用レンズに関するものである。さらに詳しくは、耐汚染性、形状安定性に優れた高含水イオン性コンタクトレンズに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来からのソフトコンタクトレンズ (SCL) は、2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) を主成分とし、SCL の形状安定性付与のため、炭素鎖

長 2 ～ 9 の 2 官能性モノマーを適宜添加して得ている。

#### 【0003】

ところで、含水ゲル製 SCL の場合、酸素はレンズに含まれる水を介して角膜に供給されている。このため、ゲルの含水率が高くなると、角膜への酸素供給量は増加し、装用時の眼に対する負担は小さくなる。しかし、前記 HEMA は電荷を有しておらず、弱く帯電している水と電氣的に相互作用することができない。従って、一般的に HEMA のみを主成分とする SCL は、含水率が 40 % と低く、角膜に必要な量の酸素を供給しているとは言い難い。

#### 【0004】

そこで、HEMA に他のモノマーを添加し、高含水性 SCL を得る試みがなされてきた。例えば、アクリル酸やメタクリル酸 (MAA) 等のイオン性モノマー、あるいは N-ビニルピロリドン (NVP) 等といった非イオン性モノマーを共重合させた SCL は、高含水率となるので、十分な酸素を角膜へ供給することができる。

#### 【0005】

しかし、SCL の組成に MAA のようなアニオン性基を有するイオン性モノマーを添加すると、得られる SCL は、涙液中で正に帯電しているタンパク質や脂質と電氣的に強く相互作用するため、結果としてこれらは汚れとして SCL 表面に吸着する。また、得られた SCL 自体が電荷を有するため、温度や pH 等の影響を受けてサイズ変化が生じ、架橋成分を添加しても SCL の機能として必要不可欠な形状安定性を得ることができない。一方、NVP 等の非イオン性モノマーを主成分とするレンズは、汚れが付着しやすい上に、SCL に不可欠な殺菌等のレンズケアの繰り返しによる強度低下、黄変等、種々の課題を有している。

#### 【0006】

これらの問題点を解決すべく、種々の対策が講じられている。例えば、フマル酸ジエステルを主成分とした SCL (例えば、特許文献 1 参照) や、イタコン酸ジエステルを主成分とした SCL が開示されている (例えば、特許文献 2 参照)。これらのエステルは、分子内にカチオン性基である四級アンモニウム塩基と、アニオン性基であるリン酸基を含有しているため、高含水率で高酸素透過性を有

し、その上、タンパク質や脂質汚れの吸着を抑制できると記載されている。

【0007】

すなわち、上記フマル酸ジエステルやイタコン酸ジエステルを用いた場合、極性の強いリン酸基が含水率の向上に貢献し、かつリン酸基と同量の四級アンモニウム塩基の作用で SCL 全体の電荷は相殺されるので、涙液由来の汚れが表面に吸着することを抑制できると示されている。

【0008】

【特許文献1】

特許第3227811号公報

【特許文献2】

特許第3227810号公報

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、特許文献1、2は、同一分子中にイオン強度の異なるリン酸基と四級アンモニウム塩基が共存しているため、正電荷と負電荷のバランスがとれず、これを用いる SCL は、形状安定性、強度について課題を有していた。

【0010】

また、一般的にフマル酸ジエステルやイタコン酸ジエステルは、メタクリレートやアクリレートとの相溶性、反応性が低いことが知られている。従って他の共重合成分が未反応モノマーとして重合後に大量に残存するため、その除去に要する工程が長くなり、生産性に課題を有する。

【0011】

従って、本発明の目的は、形状安定性、耐汚染性、含水性に優れたイオン性眼用レンズを提供することである。

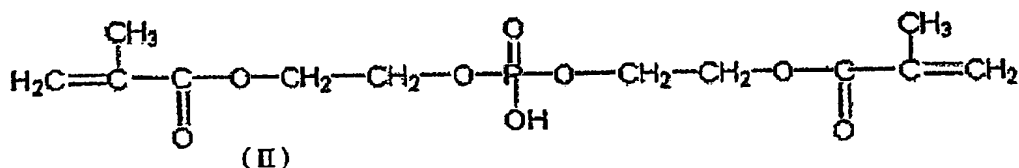
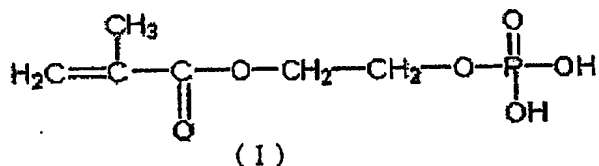
【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明は、親水性モノマーと、リン酸基を有する下記構造式 (I) で示される単官能メタクリレートと、下記構造式 (II) で示される 2 官能メタクリレートとの共重合体からなることを特徴とするイオン性眼用レンズである。

【0013】

【化2】



【0014】

また、本発明は、上記構造式 (I)、(II) の化合物の合計添加量が、モノマー総量に対して 0.5～20 wt % であり、かつ構造式 (I) の化合物の添加量が構造式 (I)、(II) の化合物の合計添加量に対して 75～85 wt % であることを特徴とする上記イオン性眼用レンズである。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明は、上記イオン性 SCL の課題について検討を行った結果、リン酸基を有する特定モノマーを親水性モノマーと共重合したイオン性高分子ゲルは、高含水率でありながら優れた形状安定性、耐汚染性を有するという知見に基づく。

【0016】

リン酸基を有する構造式 (I) で示される単官能メタクリレート（以下、MOEP-1）は、分子の末端にリン酸基を有するために、リン酸基の高い極性が遮蔽されることなく、水と強く相互作用する。その結果、MOEP-1 を多く含有すると、含水率が高くなる。一方、構造式 (II) で示される 2 官能メタクリレート（以下、MOEP-2）は、炭素鎖長が長く、リン酸基は分子の中央に位置するため隣接位の炭素鎖により極性基が遮蔽され疎水性となる。従って、MOEP-2 を多く含有する SCL は含水率が低くなる。

## 【0017】

一般的に、イオン性 SCL は、pH 変化に対して不安定である。しかし、MOEP-1 と MOEP-2 を含有する SCL は、pH 変化に対するサイズの変化が小さい。このことは、MOEP-2 がポリマー主鎖間に架橋部位を持つために、pH 等の外的環境の変化によるイオン性基どうしの反発に対する影響を受けにくいことに起因する。

## 【0018】

また、SCL の強度は一般的に破断伸度、破断強度で示すことができる。上記混合比の MOEP-1 と MOEP-2 から得られた SCL は、日常のケアや装用に耐えうる十分な強度を有している。しかし、MOEP-1 の含有量が少なくなると、レンズの破断伸度と強度が小さくなる傾向がある。このことは、MOEP-2 は、分子が大きく架橋部位が離れているため、MOEP-2 の増加に伴い架橋が粗になることに起因する。

## 【0019】

SCL の耐汚染性は、人工涙液に浸漬した際の SCL 表面へのリゾチーム吸着量にて示すことができる。MOEP-1、MOEP-2 含有 SCL は、メタクリル酸 (MAA) や、2-メタクリルオキシエチルアシッドスルホネート (MOES) 等の他のイオン性モノマー含有 SCL よりリゾチームの吸着量が少ない。このことは、リン酸基に隣接した炭素鎖により、適度な疎水性が付与され、涙液成分が SCL と相互作用しにくく、結果として汚れの吸着が軽減されることによると考えられる。

## 【0020】

本発明における親水性モノマーとしては、少なくとも 1 種の親水基を分子内に有するものであればよい。例えば、ヒドロキシメチル (メタ) アクリレート、2-ヒドロキシエチル (メタ) アクリレート、2-ヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、2, 3-ジヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、2-ポリエチレングリコール (メタ) アクリレート、N, N-ジメチルアクリルアミド、N, N-ジメチルメタクリルアミド、N-ビニルピロリドン等が挙げられるが、これらを 2 種以上併用することもできる。なお、「(メタ) アクリレート」は、ア



クリレートとメタクリレートの双方を意味する。これらは、モノマー総量の80～99.5wt%の範囲で用いることが好ましい。

#### 【0021】

本発明においては、モノマー総量に対して、リン酸基含有メタクリレートがMOEP-1とMOEP-2の合計量で0.5～20wt%の範囲であることが好ましい。20wt%を超えると、眼用レンズの膨潤率が大きくなる傾向がある。20wt%を超えると、高含水率となるので、SCLに涙液成分が付着しやすくなり、また、形状安定性や機械的強度が低下する。0.5wt%未満では、含水率が低下し、角膜に供給できる酸素量が低下する傾向がある。また、良好な形状安定性、耐汚染性を有するSCLを得ることも困難になる傾向がある。上記範囲内では含水ゲルの含水率は44～57%となりpolyHEMA系SCL以上の含水率が得られる。

#### 【0022】

また、MOEP-1とMOEP-2の重量混合比は70:30～85:15であることが好ましい。MOEP-1は主に含水率に寄与するものであり、より好ましくは総リン酸含有メタクリレート中MOEP-1が75～85wt%の含有率である。MOEP-1が70wt%未満では、含水率が低く、かつ得られるSCLはもろく、強度が弱くなる傾向がある。また、架橋成分の増加に由来すると考えられるが、SCLがごわつくために装用感が低下する傾向がある。一方、85wt%を超えると、含水率が高く、眼用レンズ形状のものが得られにくい。

#### 【0023】

本発明は、さらに任意の共重合可能なモノマーを使用することができる。例えば、疎水性モノマー、紫外線吸収性モノマーを添加することにより、得られる高分子ゲルの含水率や膨潤率の調節、あるいは紫外線吸収といったさらなる機能を付与することができる。使用するモノマーは、親水性モノマー及びリン酸基含有メタクリレートと相溶性を示すものであればいかなるものでも可能である。例えば疎水性モノマーとしては、メチル(メタ)アクリレート、イソブチル(メタ)アクリレート、2,2,2-トリフルオロ(メタ)アクリレート、シクロヘキシル(メタ)アクリレート、アルキル(メタ)アクリレート、フルオロアルキル(

メタ) アクリレート、ヒドロキシアルキル (メタ) アクリレート、ビニル (メタ) アクリレート等の (メタ) アクリル酸エステル類、スチレン誘導体等が挙げられる。なお、これら疎水性モノマーは、0～80 wt % の範囲内で使用され、好ましくは0～50 wt %、より好ましくは0～30 wt % の範囲で使用される。また、紫外線吸収性モノマーとしては、2-ヒドロキシ-4- {2- (メタ) アクリロイルオキシ} エトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4- {2- (メタ) アクリロイルオキシ} ブトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4- {2- (メタ) アクリロイルオキシ} エトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4- {2- (メタ) アクリロイルオキシ} エトキシ-4'-ターシャリーブチルベンゾフェノン、2- {2'-ヒドロキシ-5'- (メタ) アクリロイルオキシフェニル} -2H-ベンゾトリアゾール、2- {2'-ヒドロキシ-5'- (メタ) アクリロイルオキシプロピルフェニル} -2H-ベンゾトリアゾール、2- {2'-ヒドロキシ-3'-ターシャリーブチル-5'- (メタ) アクリロイルオキシエチルフェニル} -2H-ベンゾトリアゾール、2- {2'-ヒドロキシ-5'- (メタ) アクリロキシエチルフェニル} -2H-ベンゾトリアゾール等が挙げられる。なお、紫外線吸収性モノマーは、0～1 wt % の範囲内で使用されるが、より好ましくは0～0.5 wt % の範囲で使用できる。

#### 【0024】

本発明の眼用レンズの製造に関しては、まず上記モノマーの混合物に重合開始剤を添加し、攪拌して溶解させる。重合開始剤としては、一般的なラジカル重合開始剤であるラウロイルパーオキサイド、クメンハイドロパーオキサイド、ベンゾイルパーオキサイドなどの過氧化物系や、アゾビスバレロニトリル、アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ化合物を使用できる。上記重合開始剤の添加量としては、モノマー総量に対して10～3500 ppm程度が好ましい。

#### 【0025】

上記モノマー混合液をプラスチックなどの眼用レンズの成型型に入れ、恒温槽などで段階的もしくは連続的に25～120℃の範囲で昇温し、5～120時間で重合を完了させる。重合に関しては、紫外線、電子線、ガンマ線等を利用することも可能である。また、上記モノマー混合液に種々の溶媒を添加し、溶液重合

を適用することも可能である。使用可能な溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、グリセリン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン等が挙げられ、使用量はモノマー総量の1～60wt%の範囲で使用されるが、最終的に得られるSCLの形状が良好な5～40wt%が好ましい。

#### 【0026】

上記の重合終了後、室温まで冷却し、得られた重合物を成型型から剥離させ、必要に応じて切削、研磨する。得られた眼用レンズは水和膨潤させて含水ゲルとする。この際に使用する液体（膨潤液）としては、例えば水、生理食塩水、等張性緩衝液などが挙げられる。前記膨潤液を60～100℃に加温し、一定時間浸漬させ、水和膨潤状態にする。また、前記膨潤処理により重合体に含まれる未反応モノマーを除去することも可能となる。

#### 【0027】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 〔評価方法〕

##### 〔含水率〕

リン酸緩衝溶液中にSCLを浸漬して膨潤状態にし、含水率を次式によって算出した。

#### 【0028】

$$\text{含水率 (重量\%)} = (W_1 - W_2) / W_1 \times 100$$

ただし、 $W_1$ ＝飽和含水時の重量       $W_2$ ＝レンズ乾燥時の重量

##### 〔外観及びサイズ〕

ソフトコンタクトレンズディメンジョンアナライザーを用い、SCLのリン酸緩衝溶液中の形状を観察し、直径を測定した。形状に関しては、リン酸緩衝溶液中のSCLの形状が円形のものは良好、それ以外のものは不良とした。

#### 【0029】

##### 〔滅菌によるサイズ変化〕

上記の外観及びサイズ評価で良好なSCLをリン酸緩衝溶液中に浸漬し、12

1℃、20分の滅菌条件に付した。その前後での直径の変化を測定した。

#### 【0030】

##### 〔耐汚染性〕

涙液成分のひとつであるリゾチームの吸着試験を行った。SCL 1枚に対し4 mLの人工涙液を用い、37℃にて20時間浸漬した。その後、SCLを取り出し、生理食塩水で洗浄後、1枚に対し2 mLの生理食塩水に浸漬し、超音波条件下にて表面に吸着したリゾチームを剥離抽出した。このリゾチーム濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて定量した。

#### 【0031】

##### 〔引っ張りに対する強度〕

SCLを13.0 mm×2.0 mmの短冊状に切断し、卓上精密万能試験機AGS-5A ((株) 島津製作所製) を用いて、破断伸度、破断強度を測定した。短冊状片の破断点荷重 [N]、破断点伸び [mm] より、各MOEP-1、MOEP-2含有SCLの破断強度、破断伸度を次式によって算出した。

#### 【0032】

破断強度 = [破断点荷重 / サンプル断面積] (Pa)

破断伸度 = [破断点伸び / チャック間距離] × 100 (%)

#### 【0033】

##### (実施例1)

2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) 96.8 wt%、リン酸基含有メタクリレート (MOEP-1及びMOEP-2) 3.2 wt%、AIBN 2000 ppmを混合し、室温にて約1時間攪拌した。この際、MOEP-1とMOEP-2を80 wt% : 20 wt%で混合したものを用いた。攪拌後、モノマー混合物をポリプロピレン (PP) 製SCL成型型に入れ、50~100℃の範囲で22時間かけて昇温させ、重合体を得た。得られた重合体を室温に戻し、PP成型型から取り出し、80℃のリン酸緩衝溶液に約30分浸漬することで水和膨潤させ、含水SCLを得た。得られた含水SCLに対し、上記各種物性測定を行い、その結果を表1に示した。

#### 【0034】

## (実施例 2～6)

MOEP-1とMOEP-2の混合比が80wt%：20wt%であるMOEP-1とMOEP-2の合計添加量を、モノマー総量に対して0.5～20wt%の範囲内で変化させ、実施例1と同様の方法で含水SCLを得た。得られた含水SCLに対し、実施例1と同様の各物性測定を行い、その測定結果を表1に示した。

## 【0035】

## (比較例 1～2)

MOEP-1、MOEP-2に換えてアニオン性基としてカルボキシル基を含むMAA、及びスルホ基を含むMOESを各々3.2wt%加えて調合したものに、架橋成分であるエチレングリコールジメタクリレート(ED)750ppmを加え、実施例1と同様の方法で含水SCLを得た。なお、ED添加量は、架橋成分として実施例1のMOEP-2と同量となるようにした。得られた含水SCLに対し、実施例1と同様の各物性測定を行った。比較例1はレンズサイズが大きくなる傾向であり、比較例2はレンズ形状のものが得られなかった。

## 【0036】

【表 1】

表 1

	HEMA (wt%)	MOEP -1 (wt%)	MOEP -2 (wt%)	MAA (wt%)	MOES (wt%)	外観	サイズ(mm)		含水率 (%)	リゾチー ム吸着量 ( $\mu$ g/mL)	破断強度 (Pa)	破断伸び度 (%)
							滅菌前	滅菌後				
実施例 1	96.8	2.56	0.64			良好	13.4	13.4	52	163.5	93.8	316
実施例 2	99.5	0.40	0.10			良好	13.0	13.0	44	150.9	90.1	304
実施例 3	99.0	0.80	0.20			良好	13.3	13.3	47	161.4	91.5	309
実施例 4	95.0	4.00	1.00			良好	13.5	13.5	53	166.6	95.4	320
実施例 5	90.0	8.0	2.00			良好	13.8	13.8	55	172.0	100.1	334
実施例 6	80.0	16.0	4.00			良好	14.2	14.2	57	180.1	102.3	345
比較例 1	96.8			3.20		良好	15.6	15.2	68	295.2	92.1	311
比較例 2	96.8				3.20	不良	—	—	42	331.1	90.7	306

## 【 0 0 3 7 】

## 【発明の効果】

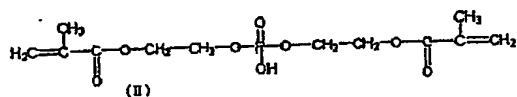
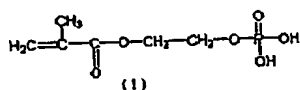
本発明によれば、透明性や形状安定性に優れたイオン性高分子ゲルからなる眼用レンズを提供できる。また、リン酸基はアニオン性の電荷を有しているため、カチオン性の薬物とイオンの結合できることから、薬物徐放性コンタクトレンズとしての応用も可能である。

【書類名】 要約書

【課題】 形状安定性、耐汚染性、含水性に優れたイオン性眼用レンズを提供する。

【解決手段】 親水性モノマーと、リン酸基を有する下記構造式 (I) で示される単官能メタクリレートと、下記構造式 (II) で示される 2 官能メタクリレートとの共重合体からなることを特徴とするイオン性眼用レンズ、並びに、上記構造式 (I)、(II) の化合物の合計添加量が、モノマー総量に対して 0.5～20 wt % であり、かつ構造式 (I) の化合物の添加量が構造式 (I)、(II) の化合物の合計添加量に対して 75～85 wt % であることを特徴とする上記イオン性眼用レンズ。

【化 3】



【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 1 0 0 2 3 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 3 1 2 4 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本郷 2 丁目 4 0 番 2 号

氏 名

株式会社シード